

纳米递送系统介导的血脑屏障跨越策略和 脑靶向药物递送研究进展

叶镇宁, 吴正红*, 张华清**

(中国药科大学药学院药剂系, 南京 211198)

摘要 血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 是存在于脑组织与血浆之间的半通透性生物屏障, 然而其物理特性、酶特性、免疫特性及独特的转运机制严重限制了治疗药物和诊断试剂入脑, 为脑部疾病防治带来了巨大挑战。基于此, 本文首先总结并分析了 BBB 复杂的结构组分和多样的转运机制, 探讨了跨越 BBB 药物递送的难点及可行途径; 进而, 介绍并讨论了各类纳米递送系统在跨越 BBB 实现脑内药物递送的最新研究进展及未来发展趋势, 为进一步完善其设计和推动其转化提供了参考; 最后, 就常见脑部疾病中 BBB 的病理变化探讨了如何针对病理 BBB 设计相应的药物递送策略。本文强调了基于纳米递送系统的跨越 BBB 药物递送策略的设计与优化, 并为目前脑内药物递送所面临的机遇和挑战提供了解决思路。

关键词 血脑屏障; 结构组分; 转运机制; 纳米递送系统; 脑部疾病; 脑内药物递送

中图分类号 R944 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2024)05-0590-13

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.2024052202

引用本文 叶镇宁, 吴正红, 张华清. 纳米递送系统介导的血脑屏障跨越策略和脑靶向药物递送研究进展 [J]. 中国药科大学学报, 2024, 55(5): 590 – 602.

Cite this article as: YE Zhenning, WU Zhenghong, ZHANG Huaqing. Research progress of blood-brain barrier crossing strategies and brain-targeted drug delivery mediated by nano-delivery system[J]. *J China Pharm Univ*, 2024, 55(5): 590 – 602.

Research progress of blood-brain barrier crossing strategies and brain-targeted drug delivery mediated by nano-delivery system

YE Zhenning, WU Zhenghong*, ZHANG Huaqing**

Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Abstract The blood-brain barrier (BBB) is a semi-permeable biological barrier between brain tissue and plasma, however, its physical, enzymatic and immune properties, as well as its unique transport mechanism severely limit the entry of therapeutic drugs and diagnostic agents into the brain, which poses great challenges for the prevention and treatment of brain diseases. Hence, this review summarizes and discusses the complex structural components and various transport mechanisms of BBB, and interprets the difficulties and feasible ways of drug delivery across BBB. Furthermore, the latest research progress and future development trends of various delivery systems for brain drug delivery are introduced and discussed to provide references for further perfecting their design and driving their transformation. Finally, this review discusses the pathological changes of BBB in brain diseases and the design of drug delivery strategies for pathological BBB. Collectively, this review highlights the design and optimization of drug delivery strategies across the BBB based on nano-delivery system and provides accessible guide for current opportunities and challenges of intracerebral drug delivery.

Key words blood-brain barrier; structural constituent; transport mechanism; nano-delivery system; brain diseases; intracerebral drug delivery

收稿日期 2024-05-22 通信作者 *Tel: 15062208341 E-mail: zhenghongwu66@126.com

**Tel: 15250962078 E-mail: zhanghq0527@163.com

基金项目 国家自然科学基金项目 (No. 82104097); 江苏省自然科学基金项目 (BK20210426); 中国药科大学双一流建设计划项目 (CPU2022QZ18)

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82104097), the Natural Science Foundation of Jiangsu Province (BK20210426); and the Double First-Rate Construction Plan of China Pharmaceutical University (CPU2022QZ18)

脑肿瘤、阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 等脑部疾病严重威胁人类生命健康, 给社会经济发展带来巨大负担^[1]。然而近些年针对脑部疾病的药物开发一直处于高投入、低回报的态势, 其中血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 是最重要的制约因素之一。BBB 是位于血液和脑组织之间的一种特殊类半透膜结构, 其组成包括脑内皮细胞、基底膜、紧密连接 (tight junctions, TJs)、星形胶质细胞和周细胞等, 这些细胞和结构通过协同作用形成高选择性和调节性的生理屏障^[2]。作为连接外周循环系统与大脑的桥梁, BBB 通过阻碍有害物质进入大脑、调节离子水平、维持神经递质水平、清除代谢废物等多种机制维持中枢神经系统的稳态^[3]。与此同时, BBB 上大量表达的紧密连接相关蛋白 (tight junctions proteins, TJPs)、连接黏附分子 (junctional adhesion molecules, JAMs) 以及其独特的酶屏障、免疫屏障和转运机制等特性使得几乎所有的大分子药物和 98% 以上的小分子药物都无法通过, 给脑部疾病防治带来困难^[4]。

因此, 如何设计开发药物递送系统来提高药物入脑效率是脑部疾病防治的关键。近几十年来, 多种 BBB 跨越的药物递送技术已被研究成熟并相继开发应用^[5]。其中, 纳米递送系统 (如脂质纳米制剂、聚合物纳米颗粒和碳基纳米颗粒等) 因其优越的稳定性、小尺寸、可调节的表面电荷和可功能修饰等优势而被视为是携带治疗药物或诊断试剂跨越 BBB 实现脑靶向递送的有效手段之一^[6]。此外, 结

合 BBB 上复杂结构组分和转运机制的相关研究, 从 BBB 生理病理角度出发并联合纳米递送系统的运用有望提高跨 BBB 药物递送效率, 为脑靶向药物递送系统开发提供新思路。综上, 本文将系统性阐明 BBB 的生理结构及主要转运机制, 总结针对 BBB 结构特性设计开发的跨 BBB 药物递送策略的研究案例和最新进展, 并探讨如何从纳米递送系统角度实现跨 BBB 药物递送策略的设计完善与转化推动, 为脑内药物递送提供新思路和新参考。

1 血脑屏障的生理结构及主要转运机制

1.1 血脑屏障的组成及生理结构

血脑屏障主要由沿着脑内毛细血管紧密排列的脑内皮细胞、周皮细胞、基底膜和星形胶质细胞组成, 在维持大脑正常功能中发挥着重要作用。同时 BBB 周围还分布着大量的由胶质细胞、神经元细胞和内皮细胞组成的神经血管网络, 通过控制脑血流量和跨 BBB 的溶质交换水平来调节各类神经细胞代谢 (图 1)^[7]。

其中, 组成 TJs 的脑内皮细胞是 BBB 的核心结构组分, 与其他内皮细胞的不同之处在于脑内皮细胞具有更多的线粒体, 能够大量表达 TJPs, 该蛋白能阻止除少数亲脂性分子外的大多数分子入脑。周皮细胞位于 BBB 的中间层, 部分嵌入基底膜中, 借助 JAMs 与脑内皮细胞间形成连接, 维持脑内皮细胞间的离子和代谢物交换^[8]。在脑血管中, 周皮细胞的密度比其他任何组织中的血管都要高, 并且周皮细胞还能帮助维持脑内皮细胞上的 TJPs 表

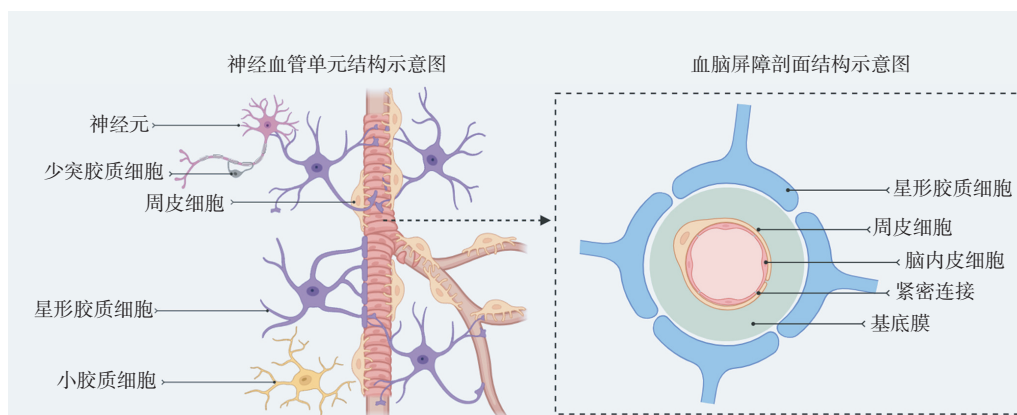


图 1 神经血管网络及血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 剖面结构示意图

达,进一步增加了 BBB 的致密性和完整性^[9]。此外,周皮细胞还能修复脑血管、促进血管生成并沿毛细血管传播信号以控制通过毛细血管血流。广泛分布在基底膜外侧的星形胶质细胞是脑内最丰富的胶质细胞,它们大多呈星形且有精细的枝晶状结构。星形胶质细胞不仅为神经元提供结构和代谢支持,在中枢神经系统的组织修复过程中起重要作用,还能通过参与脑微血管毛细血管间 TJs 的形成和分泌刺激因子(如血管内皮生长因子等)来维持 BBB 的完整性,完善脑组织的防护性屏障^[10]。

1.2 血脑屏障主要的物质转运机制

作为外周循环和中枢神经系统的“分界线”,BBB 通过其独特的转运机制严格调控血液与大脑之间的物质交换。在生理条件下,物质可以通过被动扩散、受体介导转运(receptor-mediated transport, RMT)、转运体介导转运(carrier-mediated transport, CMT)、吸附介导的转胞吞作用(adsorptive-mediated transcytosis, AMT)、离子泵和外排泵等途径跨越 BBB(图 2)。因此,深入了解 BBB 的转运机制并且掌握不同病理生理条件下 BBB 转运机制的变化情况,对设计开发高效的跨 BBB 药物递送策略至关重要。

1.2.1 被动扩散 被动扩散是一种非特异性、不消耗能量、浓度梯度依赖且仅限于小分子(如 CO_2 、 O_2 等)的细胞间(细胞旁路)或跨细胞输运过程。尽管脑内皮细胞间的 TJs 严重限制了被动扩散,但借

助于 BBB 的高亲脂性,相对分子质量为 400~500 D 或氢键数为 8~10 个的亲脂小分子可以借助浓度梯度的驱动实现跨 BBB 运输^[11]。因此,提高药物亲脂性、利用小尺寸药物载体等手段可在一定程度上提高药物跨 BBB 转运入脑效率。

1.2.2 受体介导转运 大多数生物大分子如蛋白质、核酸和生长因子等一般不能自行跨越 BBB,通常需要借助 BBB 上的转运蛋白受体实现跨 BBB 运输。一些常见介导跨 BBB 转运的蛋白受体包括转铁蛋白受体(transferrin receptor, TfR)、乳铁蛋白受体(lactoferrin receptor, LfR)、胰岛素受体(insulin receptor, IR)、胰岛素样生长因子受体(insulin-like growth factor, IGF)、低密度脂蛋白受体相关蛋白(low density lipoprotein receptor-related protein, LRP)和晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)等^[12–13]。其中, TfR、LfR、IR 和 IGF 已被广泛用于中枢神经系统疾病及脑胶质瘤中治疗性药物的靶向递送,低密度脂蛋白受体相关蛋白 1(LRP1)和 RAGE 分别通过负责 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)从大脑到外周转运及外周向脑内渗透来实现 A β 定向脑内外转运^[14]。RMT 系统对配体的识别是高度特异性的,只有特定的分子被允许通过该系统在血液和 BBB 之间转运,但由于天然配体和药物之间的竞争,有时可能会造成靶向效率降低。

1.2.3 转运体介导转运 大脑正常生理功能所需

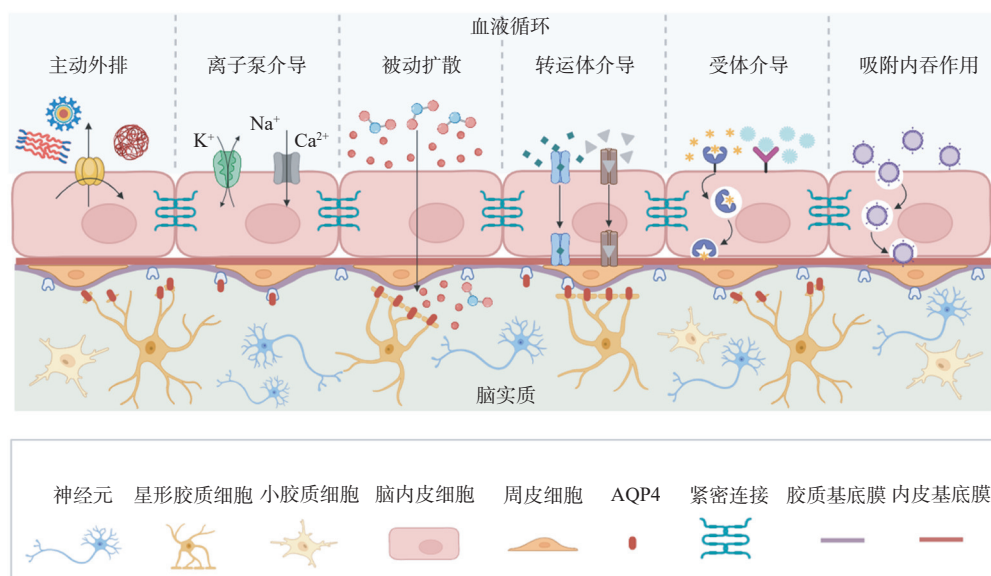


图 2 跨越 BBB 的生理运输机制

的营养物质(如葡萄糖、维生素、谷胱甘肽等)通常利用脑内皮细胞上的各类转运体实现跨 BBB 转运, 这些转运体具有特异性识别和结合能力, 也可作为治疗药物和诊断剂的运输载体, 一般将其统称为溶质载体(solute carriers, SLCs)。SLCs 是不依赖 ATP 的载体蛋白, 常见的 SLCs 有葡萄糖转运蛋白(glucose transporter, GLUT)、钠/葡萄糖协同转运蛋白、L-型氨基酸转运蛋白和单羧酸转运体等, 这类转运体对于大脑正常的神经传递、氧化防御和生物发生等功能有着不可或缺的作用^[15]。

1.2.4 其他转运机制 除前文所介绍的被动扩散、RMT 和 CMT 外, BBB 上还存在 AMT、离子泵和外排泵等多种转运途径。其中, 由钠泵、钙转运体和钾通道组成的离子泵传输系统通过确保 Na^+ 、 Ca^{2+} 和 K^+ 等离子的浓度处于适宜范围内来维持脑内稳态^[16-17]。AMT 是由阳离子分子和膜表面域之间的静电相互作用诱导的, 是大多带正电荷的物质(如阳离子脂质或纳米粒)透过 BBB 的主要途径。外排泵是定位在脑内皮细胞膜上的糖蛋白, 是大脑将代谢废物排入毛细血管腔的重要机制, 同时也是阻碍治疗药物和诊断剂在脑内滞留的主要原因之一。BBB 的外排泵包括 P-糖蛋白(P-gp)、乳腺癌耐药蛋白和多药耐药相关蛋白等, 抑制外排泵介导的主动外排转运是间接提高药物分子跨 BBB 转运效率的一种潜在策略。

2 纳米递送系统介导的药物跨 BBB 递送入脑策略

纳米递送系统在安全低毒、多功能性、高效药物荷载和药物释放控制等方面优势明显, 与传统制剂相比, 纳米递送系统能显著延长药物分子在血液循环中的滞留, 提高药物分子的 BBB 透过率并促进其向脑内病灶部位转运。因此, 基于纳米递送系统的药物递送策略被广泛用于治疗药物或其他分子(如核酸、蛋白质或显像剂)的跨 BBB 转运, 包括脂质纳米制剂、聚合物纳米颗粒、碳基纳米颗粒、无机金属纳米颗粒和磁性纳米颗粒等(表 1)。此外, 随着纳米技术和生物技术的发展, 仿生药物递送系统在神经药物跨 BBB 递送方面的潜力也被逐渐挖掘^[18]。本节将重点从纳米递送系统角度介绍跨 BBB 药物递送中的部分研究案例及最新进展。

2.1 脂质纳米制剂

脂质纳米制剂固有的高亲脂性和小尺寸使其

具有一定的 BBB 穿越能力, 同时脂质纳米制剂表面丰富的功能化修饰位点也为多种脑靶向配体的结合提供了可能, 可被广泛应用于跨 BBB 药物递送策略研究^[34]。常见的脂质纳米制剂包括脂质体、脂质纳米颗粒(lipid nanoparticles, LNPs)、固体脂质纳米粒、纳米结构脂质载体、聚合物脂质杂化纳米颗粒和脂质药物偶联物等^[35-36]。

脂质体是最常见的脂质纳米制剂之一, 由磷脂、胆固醇以及附加剂组成的类脂质双分子层微型泡囊体, 其内部有水囊室和相对不渗透的亲脂外壳, 可用于亲脂性药物、亲水性药物、蛋白质类药物和核酸类药物的装载。胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)是成年人原发性恶性肿瘤中致死率最高的, 常规的化疗药物由于脱靶效应不仅难以实现 GBM 的有效治疗, 还会对正常细胞产生严重的毒性。表柔比星(epirubicin, EPI)被认为是最有效的抗 GBM 治疗药物之一, 但生物利用度低、BBB 穿透能力差和潜在的生物毒性等缺陷使其治疗潜力被严重限制。聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)因其良好的生物相容性和体内长循环等特性被广泛用于包括脂质体在内的各类纳米递送系统的表面修饰, 同时对氨基苯基- α -D-吡喃甘露糖苷(P-aminophenyl- α -D-manno-pyranoside, MAN)和小麦胚芽凝集素(wheat germ agglutinin, WGA)凭借对葡萄糖转运蛋白 1(GLUT1)和胶质瘤细胞的特异性亲和力, 是用于提高脂质体或其他纳米递送系统跨 BBB 转运效率并向胶质瘤细胞选择性递送化疗药物的有效修饰手段^[37]。因此, Kong 等^[38]构建了一种由 PEG₂₀₀₀、MAN 和 WGA 修饰的多功能脂质体系统, 体外跨 BBB 转运竞争实验结果表明, 该系统携带 EPI 的跨 BBB 转运效率是游离药物的 6.03 倍, 且 MAN 在促进该系统跨 BBB 转运中起主要作用。RVG29 肽是一种由狂犬病毒糖蛋白衍生的 29 肽, 能够通过特异性结合脑内皮细胞和多巴胺(dopamine, DA)能神经元上的乙酰胆碱受体促进药物跨越 BBB 并定向转运至 DA 能神经元富集区域。相比于目前治疗 PD 的主流药物左旋多巴, N-3,4-双(匹戊酰氧基)-多巴胺[N-3,4-bis(pivaloyloxy)-dopamine, BPD]在 PD 小鼠模型中表现出更强的脑靶向能力和更好的治疗效果, 但由于血浆半衰期短导致的低 BBB 透过率阻碍了 BPD 的进一步应用。基于此, Qu 等^[39]设计了由 RVG29 肽修饰并

表 1 基于纳米递送系统的代表性跨 BBB 药物递送策略

纳米递送系统类型	递送策略设计	相关应用	参考文献
脂质纳米制剂	由淀粉样前体蛋白部分片段修饰的脂质体	一种多巴胺脑靶向治疗帕金森病(PD)的新策略	[19]
	含SynO ₄ 单抗的转铁蛋白偶联脂质体	减少 α -突触核蛋白聚集并改善PD行为症状	[20]
	掺杂色胺衍生类脂质的脂质纳米颗粒(NT1-LNPs)	可通过静脉注射将小分子药物和生物大分子药物送入小鼠脑内的一种脂质纳米制剂修饰手段	[21]
	热响应性脂质纳米颗粒(TLN)	一种安全有效的热反应性药物递送系统, 具有更高的跨BBB以及靶向胶质母细胞瘤细胞的潜力	[22]
聚合物纳米颗粒	装载姜黄素(Cur)并用糖肽修饰的PLGA纳米颗粒(g7-NPs-Cur)	用于治疗阿尔茨海默病(AD)的Cur脑靶向递送系统	[23]
	外部修饰甘露糖并负载芬戈莫德(FTY)PLGA-PEG纳米骨架(FTY@Man NP)	一种用于治疗AD的智能口服脑靶向纳米颗粒	[24]
	分别在PCL-PEG末端修饰D-T7和MG1(Asp@TMNPs)	用于治疗孤独症谱系障碍的阿司匹林胶囊级给药系统	[25]
	PMPC多功能靶向性纳米载体(PAMAM-PMPC)	一种针对胶质母细胞瘤(GBM)的靶向治疗的创新化药物纳米递送策略	[26]
	负载DOX的PLGA-lysoGM1胶束(PLGA-lysoGM1/DOX)	在GBM大鼠模型中有良好的抗肿瘤作用	[27]
	以RGD和NIR830修饰并包被PEG-b-AGE聚合物作为递送SN38的超细磁性纳米颗粒(NIR830-RGD-ulIONP/SN38)	在GBM小鼠模型中具有有良好的肿瘤靶向递送和治疗效果	[28]
	DPA-PEG功能化超顺磁性超小氧化铁纳米颗粒(DPA-PEGylated USPIOs)	通过捕获 β -淀粉样蛋白(A β)有效改善血脑屏障通透性以实现AD治疗	[29]
磁性纳米颗粒	利用OPD构建表面具有含氮多芳官能团的碳量子点(OPCDs)	作为一种多功能 β -sheet结构破坏剂通过靶向A β 治疗AD	[30]
碳基纳米颗粒	多壁碳纳米管(MWCNTs)	通过刺激中枢神经系统释放一氧化氮来调节血压	[31]
无机金属纳米颗粒	靶向紧密连接的金纳米颗粒(Au NPs)	一种提高无机金属纳米颗粒跨BBB转运能力的策略	[32]
	利用Opca蛋白表面修饰并加载MTX的MnO ₂ NPs(MTX@MnO ₂ -Opca)	一种能有效克服BBB并治疗GBM的仿生纳米递送系统	[33]

能有效荷载 BPD 的脂质体 (BPD-RVG29-lip), 以提高 BPD 的跨 BBB 转运效率及脑内病灶部位富集。活体成像系统 (*in vivo* imaging system, IVIS) 成像结果表明, BPD-RVG29-lip 处理组的小鼠脑内荧光信号在任意时间点均明显强于对照组, 并通过离体大脑图像和定量分析结果进一步确认 BPD-RVG29-lip 处理组小鼠脑内 BPD 水平 (4.74 ± 0.69 nmol/g) 显著高于对照组。

脂质纳米颗粒由胆固醇、磷脂、PEG 衍生物和可电离脂质组成, 作为目前临床上最为先进的非病毒基因载体, 以可电离阳离子脂质为核心的阳离子 LNPs 是递送核酸类大分子 (如 mRNA、siRNA 和 circRNA) 的有效载体^[40-41]。阳离子 LNPs 的高载药能力意味着即使只有小部分剂量 (例如 0.5%) 成功递送到脑组织也能产生显著的治疗效果, 尤其是对于具有高特异性作用的药物 (如 mRNA 或 siRNA)。相比于存在毒性风险、脑内神经细胞转导有限的病

毒类载体, 基于阳离子 LNPs 的非病毒基因载体是递送核酸类药物到脑靶点的潜在有效策略^[42]。由小干扰 RNA (siRNA) 介导的 RNA 干扰是一种强大的靶向基因沉默技术, 在 GBM 免疫治疗中应用广泛。然而, 由于 BBB 对 siRNA 从血液到肿瘤组织分布过程的阻碍, siRNA 介导的 GBM 免疫治疗仍面临巨大挑战。脑内皮细胞膜表面的负电环境使得阳离子 LNPs 在具备高基因荷载能力的同时, 也为其能通过吸附内吞介导的跨 BBB 转运以实现核酸类药物的脑内递送提供了可能。在阳离子 LNPs 递送 siRNA 的过程中, 其胺基头部需要有足够高的 pK_a 来被充分质子化, 从而有效破坏核内体膜完整性, 通过内体/溶酶体逃逸将 siRNA 释放到细胞质中。Liu 等^[43] 通过设计和筛选具有不同胺基头部的阳离子 LNPs, 确定了一种具有最佳 pK_a 的可电离阳离子脂质 (BAMPA-O16B), 以增强阳离子 LNPs 跨越 BBB 递送 siRNA 效率。IVIS 和脑组织切片

的激光扫描共聚焦显微镜成像结果均表明, 经尾静脉注射后, 荷载 Cy5 标记 siRNA 的阳离子脂质组 (BAMPA-O16B/Cy5-siNC) 在小鼠体内 BBB 穿透能力明显优于各对照组。此外, 尾静脉注射 24 h 后, 经 BAMPA-O16B/Cy5-siNC 处理的小鼠脑组织中检测到超过 0.1% 的 Cy5-siNC 注射剂量, 高于肺、心和脾。

2.2 聚合物纳米颗粒

聚合物纳米颗粒是一类由合成或天然聚合物组成的纳米递送系统, 具有低毒、稳定、易于制备、表面易修饰、可与药物分子偶联、可控制药物在体内特异性位点释放等特性。由天然聚合物组成的用于跨 BBB 药物递送的常见聚合物纳米颗粒包括壳聚糖、明胶和海藻酸钠纳米颗粒等; 由合成聚合物制备的纳米颗粒主要有聚丙交酯-羟基乙酸共聚物 (polylactide-glycolic acid copolymer, PLGA)、聚丙交酯、聚乙交酯、聚氰基丙烯酸丁酯、聚己内酯和聚乙烯亚胺等^[44]。其中, PLGA 是美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的一种可生物降解且具有良好的生物相容性的聚合物药物递送载体。基于 PLGA 的纳米颗粒已被证明可跨越 BBB 实现脑内递药, 并且有研究表明利用化学涂层材料对 PLGA 表面进行适当修饰能进一步提升其 BBB 穿透能力。聚山梨酯 80 (PS 80) 作为常见的非离子型表面活性剂, 由其包被的纳米颗粒已被证明可在静脉注射后吸附载脂蛋白, 与脑内皮细胞上的脂蛋白受体结合并转运入脑^[45]。Jose 等^[46] 构建了经 PS 80 修饰并包裹卡铂的 PLGA 纳米颗粒以靶向治疗 GBM, 体内生物分布实验结果显示, 与卡铂溶液相比, 两种 PLGA 纳米颗粒, 特别是包被 PS 80 的 PLGA 纳米颗粒处理组的脑内药物蓄积增加了 3.27 倍。聚合物纳米颗粒除递送小分子药物外, 还可以递送核酸、蛋白质和成像造影剂等^[47]。创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 是儿童和年轻人死亡和残疾的主要原因, 但目前仍缺乏有效的治疗策略来中断 TBI 导致神经变性的病理级联反应。基于 siRNA 的治疗方法可以特异性地沉默靶基因的表达, 是针对性缓解 TBI 病理进程的有效手段。虽然 TBI 导致的 BBB 短暂破坏为 siRNA 的脑内递送创造了条件, 但这种物理破坏往往具有高度异质性并且 BBB 能够在一段时间内自我修复以恢复其完整性, 因此设计开发一种不依赖 BBB 病理特征

的 siRNA 递送策略是 TBI 治疗的关键突破点。有研究表明, 脑内纳米颗粒的积累取决于其表面涂层的类型和密度, 可以通过这两个参数的联合调控实现纳米颗粒在 BBB 上的渗透最大化。Li 等^[48] 设计了一种基于 PLGA 的聚合物纳米颗粒递送系统 (PLGA NPs), 首先在健康小鼠模型中筛选出最优涂层类型和涂层密度 (PS 80(H)), 使负载 siRNA 的 PLGA NPs 在完整 BBB 上的具有最高透过率, 再利用 TBI 小鼠模型探索该系统在不同病理特性的 BBB 条件下将 siRNA 递送入脑的能力。TBI 小鼠离体大脑图像及大脑荧光定量分析结果显示, 损伤后 2 h (BBB 破坏), 静脉注射装载 siRNA 的 PS 80(H)-NPs 处理组小鼠脑内荧光信号明显强于各对照组, 分别是游离 siRNA 和装载 siRNA 的 PEG-NP 组 5 倍和 3 倍; 损伤后 2 周 (BBB 自我修复), 静脉注射装载 siRNA 的 PS 80(H)-NPs 处理组小鼠在大脑中仍显示出最强的荧光信号, 表明在 TBI 早期或晚期给药时, PS 80 (H)-NPs 均可有效地将 siRNA 递送到大脑中, 证明了结合表面化学和涂层密度的优化可以增加纳米颗粒的 BBB 穿透能力, 在脑部疾病的精准治疗设计和转化方面具有很大的前景。除表面涂层的使用外, 化学基团或脑靶向配体的运用也可以提升聚合物纳米颗粒的 BBB 渗透能力。例如, Zhou 等^[6] 开发了一种以双嵌段聚合物骨架、经对 GLUT1 具有高亲和力的半乳糖修饰、具有“三重相互作用”的 siRNA 纳米递送系统 (Gal-NP@siRNA), 旨在 APP/PS1 小鼠模型中靶向 β -淀粉样蛋白前体蛋白裂解酶 1 以实现 AD 防治。IVIS 成像结果显示静脉注射半乳糖修饰的 Gal-NP@Cy5-siRNA 1 h 后 siRNA 的脑内积累达到峰值, 并在 24 h 内保持相当大的荧光强度, 且半乳糖修饰的 Gal-NP@Cy5-siRNA 的脑蓄积比未经半乳糖修饰的 NP@Cy5-siRNA 高 5.8 倍, 证明了糖基化修饰是提高药物载体跨 BBB 转运能力的有效手段, 并为 AD 防治提供了有价值的脑靶向基因药物递送策略。

2.3 磁性纳米颗粒

磁性纳米颗粒 (magnetic iron oxide nanoparticles, MIONPs) 是指一类以磁性氧化铁 (如 Fe_3O_4 , $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 或 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) 为核心组成的纳米递送系统, 也被称为超顺磁性氧化铁纳米颗粒 (superparamagnetic iron oxide nanoparticles, SPIONs)。凭借固有的超顺

磁性和超小尺寸, MIONPs 是跨越 BBB 输送造影剂和药物分子的良好选择。此外, MIONPs 表面丰富的化学修饰位点使其可以很轻松地与各种脑靶向配体结合, 使其进一步成为脑成像和脑内药物递送的理想平台^[49]。Qiao 等^[50] 将乳铁蛋白(lactoferrin, Lf)偶联至 PEG 包覆的 Fe_3O_4 纳米颗粒表面以组成一种脑靶向探针(Fe_3O_4 -Lf), 通过 LfR 介导的胞吞作用实现该探针的跨 BBB 转运。体内外实验结果均表明, 与 PEG 包覆的 Fe_3O_4 纳米颗粒相比, Fe_3O_4 -Lf 探针表现出更强的 BBB 穿透能力。

为提高手术的安全性和切除率, 越来越多的辅助技术被应用于 GBM 手术治疗中, 如核磁共振成像(MRI)和近红外(NIR)荧光成像技术等, 却往往受限于灵敏度低和分辨率差。SPIONs 作为第 1 个应用于临床 MRI 的 T_2 造影剂, 具有良好的生物相容性和空间分辨率, 但较差的灵敏度使其应用受到了限制^[51]。相比之下, 吲哚菁绿(ICG)作为唯一经 FDA 批准可用于临床 NIR 荧光成像的有机染料, 具有较高的灵敏度, 但分辨率较差。为克服以上困难, Shen 等^[52] 构建了一个基于 SPIOs、ICG 和 DOX 并经 DSPE-PEG₂₀₀₀ 修饰、集双模式成像和化疗于一体的多功能药物递送平台(SPIO@DSPE-PEG/DOX/ICG NPs), 以用于 GBM 靶向治疗。IVIS 成像结果显示, 尾静脉注射 SPIO@DSPE-PEG/DOX/ICG NPs 组在各时间点的脑内荧光信号均强于游离 ICG 处理组; MIR 图像显示, 经尾静脉注射 SPIO@DSPE-PEG/DOX/ICG NPs 24 h 后, 脑区肿瘤部位 $T_2W I$ 信号强度下降最为明显, 且注射后 60 h 与脑区其他部位相比, 肿瘤部位的 $T_2W I$ 信号仍然较低, 表明多功能 NPs 在脑肿瘤中持续存在至少 60 h。

2.4 其他纳米递送系统

除前文所介绍的几类常用于跨 BBB 药物递送的纳米递送系统外, 无机金属纳米颗粒、纳米凝胶、羧基纳米颗粒、聚合物胶束和树状大分子聚合物等也在脑靶向治疗中有着广泛的应用^[53–55]。金纳米颗粒作为最常见的无机金属纳米颗粒之一, 凭借其小尺寸、良好的水分散性、优异的细胞穿透能力以及在穿过 BBB 时不会对 BBB 的完整性造成任何损害等优势, 广泛应用于脑部生物传感和脑内药物递送^[56]。纳米凝胶是一种具有三维交联网络结构的亲水性高分子材料, 能够在不影响其三维结构的情况

下封装小的治疗剂、大分子以及基于肽和蛋白质的药物, 具有柔软性、高亲水性、高载药量和高生物相容性等特点。溶栓药物尤其是尿激酶型纤溶酶原激活剂的疗效往往受到循环半衰期短的限制, 而超声介导的溶栓效果则优于单纯应用, 并且超声介导的纳米凝胶递送溶栓药物可以在血栓部位提供刺激响应性释放^[55]。

3 脑部疾病背景下的跨越 BBB 药物递送策略

血脑屏障是维持大脑稳态的关键生物屏障, 但在各类脑部疾病中往往会观察到该结构受损, 加剧疾病病情发展的同时也影响了脑内药物递送。病理条件下 BBB 的破坏通常涉及脑内皮细胞退化或收缩、TJs、TJPs、周皮细胞变性或覆盖减少、基底膜病变以及星形胶质细胞末端足肿胀等, 同时 BBB 上相关转运受体的表达和功能也可能受到影响, 导致运输机制失调^[57]。因此, 了解各类脑部疾病中的 BBB 功能障碍情况可以为改善诊断、监测和疾病干预提供机会, 以设计更有效的药物递送系统和推出新的无创脑部疾病治疗方法

3.1 阿尔茨海默病

阿尔茨海默病是最常见的痴呆形式, 由 $A\beta$ 异常聚集造成的细胞外淀粉样斑块沉积和由过度磷酸化的 Tau 蛋白形成的难溶性神经原纤维缠结是其主要病理学特征^[58]。即使经过几十年的研究探索, 目前仍没有有效的治疗方法来预防、阻止或逆转 AD, 这一困境主要来源于 AD 复杂的发病机制和 BBB 对药物渗透入脑的限制。AD 病理条件下的 BBB 结构特征主要包括脑内皮细胞覆盖减少、TJs 中断、反应性神经胶质细胞增生、星形胶质细胞形态和功能改变(如钾/钙稳态失调和细胞代谢水平下调等)、周细胞死亡、脑内皮细胞覆盖减少, 外周免疫细胞浸润、脑神经血管单位结构破坏等^[1, 59–60]。与此同时, AD 病理环境下 BBB 上相应受体表达的变化也是其显著特征之一; 例如分别负责调控 $A\beta$ 外排和内流的 LRP1 转运蛋白和 RAGE 转运蛋白, 它们分别分布于 BBB 的实质侧和血管侧, 维持着脑内和外周 $A\beta$ 含量的动态平衡。生理条件下, LRP1 介导 $A\beta$ 从中枢向外周转运, RAGE 介导 $A\beta$ 从外周向中枢转运; 而 AD 患者 BBB 上调调控 $A\beta$ 内流的 RAGE 表达上调, 负责调控 $A\beta$ 外排的 LRP1 表达下调, 使得 $A\beta$ 在 BBB 上的正常运转

受损,导致 A β 异常积累^[58]。从 A β 中提取的 KLVFF 肽能够作为 A β 结合元件,能够在携带 A β 的同时利用 AD 患者 BBB 上高表达的 RAGE 实现病理性 BBB 渗透增强^[61]。聚多巴胺纳米颗粒(PDA NPs)与天然黑色素具有高度的生物学相关性,能够通过活性氧(reactive oxygen species, ROS)消除和金属离子螯合调节小胶质细胞的功能异常并缓解 AD 脑内神经炎症环境^[62]。为提高其 BBB 渗透性, Huang 等^[13]利用 KLVFF 肽修饰 PDA NPs 设计了一种新型黑色素样神经炎症调节剂(PDA@K),以通过靶向外周 A β 并携带其跨 BBB 转运、脑内 ROS 清除和金属离子螯合协同减少 A β 负担并恢复小胶质细胞功能失调。AD 病理性 Transwell 模型的下腔荧光强度检测结果显示, PDA@K + 低浓度 A β 处理组下腔荧光强度最高,表明 PDA@K 能够在提高自身病理 BBB 透过率的同时增强携带外周 A β 跨 BBB 效率。利用 IVIS 研究 PDA@K 的在体脑靶向能力,结果显示经 PDA@K 处理的 AD 小鼠脑内荧光信号远强于其他各组,且 PDA@K 在 AD 小鼠脑内蓄积量是 PDA 的 1.92 倍,进一步证实了 KLVFF 修饰有利于 AD 病理性 BBB 的穿透。

干细胞疗法为现有药物或手术无法治疗的难治性疾病,尤其是脑内炎症性疾病提供了巨大的希望,但 BBB 严重限制了干细胞疗法在脑病治疗中的应用。AD 脑内的神经炎症风暴导致炎症脑内皮细胞上的血管细胞黏附分子 1(vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1)表达增强,促使外周各类促炎因子向脑内富集(TNF- α 、IL-10 和 IL-1 β 等)^[63]。基于此, Jin 等^[64]提出了一种温和的细胞膜融合策略,即将含有 4F 模拟肽的盘状高密度脂蛋白纳米颗粒用于间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)表面修饰工程,同时为了应用于脑内的 MSCs 治疗,还引入了对 VCAM-1 具有高度特异性的 VBP 肽进一步组装形成 4F-VBP(HDL),并将其与悬浮的 MSCs 共孵育,以获得生物杂交的 MSCs^{4F-VBP(HDL)}。该 MSCs 递送平台通过 VBP 肽对 VCAM-1 的黏附作用实现高效跨 BBB 转运、向脑内病灶部位定向迁移并在脑中存活一段时间以发挥疗效。IVIS 成像结果表明相比于对照组^{DIR}MSCs,给予靶向修饰的^{DIR}MSCs^{4F-VBP(HDL)}后,在 APP/PS1 小鼠大脑中观察到荧光信号明显增强,^{DIR}MSCs^{4F-VBP(HDL)}在 12 h 内以更快的速度在大脑中积累,且注射后 30 d 在大脑中仍

能观察到相对较高的荧光信号。该策略在一定程度上实现了 MSCs 在 AD 动物模型中 BBB 渗透、病灶富集、长效存活和旁观者效应等神经修复治疗优势,为开发个性化活细胞药物输送平台提供了新思路和新方案。

3.2 帕金森病

帕金森病是一种常见的神经退行性疾病,也是患病人数增长最快的脑部疾病之一,黑质致密部多巴胺能神经元的缺失及 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -syn)的沉积是其主要病理特征^[65]。PD 脑中 BBB 存在着病理阶段依赖性脑微血管密度变化(疾病早期增加,晚期降低)、脑内皮细胞增生、小胶质细胞和周细胞过度激活、外周免疫细胞和炎症星形胶质细胞浸润等特征,共同造就了 PD 病理条件下 BBB 的破坏^[66]。由于 PD 脑中的脑内皮细胞数量增加了 2.5 倍,各种转运蛋白表达上调,在提高病理性 BBB 通透性的同时也为脑靶向药物递送创造了条件^[67]。白藜芦醇(resveratrol, RSV)是一种天然多酚类化合物,可以通过抑制核因子 κ B(NF- κ B)、增强激活蛋白 1 信号传导减弱小胶质细胞和星形胶质细胞的激活,缓解 PD 脑内神经炎症,但其水溶性低、生物半衰期短、BBB 渗透性差等缺陷限制了其临床应用^[68-69]。LfR 是一种脑内皮细胞上高度表达的天然阳离子蛋白,且已有研究证明 PD 患者脑内 BBB 上的 LfR 表达上调^[70]。基于此, Katila 等^[71]制备了 Lf 偶联并负载 RSV 的 PLGA 聚合物纳米颗粒以构建高跨 BBB 转运效率的 RSV 递送平台。在 Transwell 模型的渗透性实验中发现,从 Lf-Cou-6-PLGA-NPs 处理组收集的培养基中平均荧光强度显著高于 Cou-6-PLGA-NPs 处理组(3 倍)和对照组(25 倍),表明 Lf 偶联增强了人脑内皮细胞对制剂的摄取。IVIS 成像结果表明 Lf-Cy5.5-PLGA-NPs 处理组小鼠脑内荧光强度在给药 6 h 和 24 h 后远高于 Cy5.5-PLGA-NPs 处理组和 Cy5.5 处理组,证实 Lf 偶联显著增强了 PLGA-NPs 在 PD 脑内的蓄积。由 α -syn 组成的神经毒性寡聚物是引发神经炎症、加重氧化应激进而促使 BBB 破坏的主要原因之一,抑制 α -syn 聚集被认为是一种潜在的治疗 PD 的方法。单克隆抗体 SynO4 可与 α -syn 中非淀粉蛋白 β 组分和其 C 端区域的表位结合从而抑制其聚集,但较差的 BBB 渗透性严重阻碍其在 PD 治疗中的应用^[72]。TfR 如前文所述是 BBB 上一种跨膜转运

蛋白, PD 患者 BBB 上 TfR 过表达使得转铁蛋白 (transferrin, Tf) 偶联成为提高药物载体跨 BBB 转运效率的有效手段^[73]。Sela 等^[20]通过 Tf 偶联制备了负载 SynO4 单抗的 PEG 化脂质体(BTL), 并评估了该脂质体药物递送系统在体内外跨 BBB 药物输送能力。在体外 Transwell 模型中, 发现下腔培养基中脂质体的含量显著高于各对照组, 证明 BTL 具有良好的跨 BBB 转运能力。IVIS 成像结果表明, 经 Cy5 标记的空白 BTL 处理 12 h 后, PD 小鼠脑内荧光信号显著强于各对照组(比非靶向脂质体处理组高 3 倍), 证实了 Tf 修饰改善 PD 病理条件下脂质体药物递送系统的 BBB 渗透和脑靶向转运能力。

3.3 其他脑部疾病

除 AD 和 PD 外, 脑胶质瘤、脑卒中、溶酶体贮积症、亨廷顿病及癫痫等脑部疾病中均存在不同程度的 BBB 损伤。脑胶质瘤在人类原发性脑肿瘤占比最高, IV 级的 GBM 最具侵袭性和致命性, 约占所有脑胶质瘤的 45%^[74]。由于脑内空间有限, 肿瘤的无限生长会通过压迫其周围的神经血管单元, 进而破坏 BBB 以形成由高度异质性和更强通透性的血-肿瘤屏障(blood-tumor barrier, BTB)组建的新神经血管系统^[75]。BTB 的主要特征有 TJPs 表达减少、TJs 缺失、周细胞分布异常、层粘连蛋白 $\alpha 2$ 表达下调、星形细胞终足中水通道蛋白表达改变、血管内皮生长因子表达过度等^[76–77]。尽管 BTB 被认为是一种被破坏的神经血管单元, 但其仍保留了 BBB 的部分关键属性, 包括脑内皮细胞上主动外排蛋白(如 P-gp 等)的表达等, 使得化疗药物的跨 BBB 运输始终受到较大限制^[78]。TBI 被称为“无声的流行病”, 可导致记忆功能障碍、行为改变和步态异常等临床病症^[48]。TBI 病理环境下的 BBB 会遭受物理破坏, 导致 BBB 呈开放状态, 但可在损伤后数小时至数天内自我修复以恢复其完整性。BBB 的物理破坏为 TBI 治疗提供了有限的时间窗口, 但 TBI 中 BBB 的破坏是高度异质性的, 不同患者之间差异很大, 还可能需要在有限的时间内重复给药, 使得常规药物难以发挥作用^[79]。虽然不同脑部疾病背景下的 BBB 特性各不相同, 但这些不同的 BBB 特性也指明了针对不同脑部疾病跨 BBB 药物递送策略的开发方向, 为纳米递送系统在各种脑部疾病治疗中的运用提供了思路。

4 总结与展望

近年来, 基于纳米递送系统的脑靶向给药领域取得了相当大的进展, 然而, 尽管功能化纳米递送系统表现出优异的 BBB 跨越特性和药物荷载能力, 但安全性问题使其临床转化颇具挑战性。值得注意的是, 大多数以纳米递送系统为基础的脑靶向药物递送策略在体内作用时, 除靶部位外仍会在身体的其他区域, 如心、肝、脾、肺、肾等器官组织中大量积累。曾有多项研究广泛揭示了不同纳米材料的细胞毒性、遗传毒性和免疫毒性, 并证明这些毒性与它们的形状尺寸、核心结构、表面修饰等各类性质相关^[80]。此外, 纳米递送系统与机体免疫系统和生物屏障之间的相互作用是复杂的, 如何平衡纳米药物治疗效果和潜在的不良反应, 克服纳米递送系统临床转化的潜在安全性问题是今后的研究重点。

尽管纳米递送系统可以很好地介导药物跨越 BBB 实现脑内富集, 但绝大多数的研究都未有效量化药物的血脑屏障跨越效率, 尤其忽略其在生理和病理条件下的血脑屏障变化对纳米递送系统的血脑屏障跨越能力的影响, 如 PD 中整合素和黏附分子的增加以及白细胞的迁移等。此外, 病理性 BBB 变化机制的阐明及实时动态变化的监测等问题亟待解决。上述问题的进一步探究和机制阐明, 将有利于促进新一代跨 BBB 纳米药物递送系统的设计及其临床转变, 并优化临床针对脑部疾病药物给药方案的设计。相信在未来随着人们对 BBB 生理特性和纳米科技的进一步探索, 终将充分了解纳米递送系统与机体各生物系统之间的相互作用, 为跨 BBB 药物递送策略的设计完善和转化推进打开大门。

References

- [1] Sweeney MD, Sagare AP, Zlokovic BV. Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders[J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(3): 133-150.
- [2] Liebner S, Dijkhuizen RM, Reiss Y, et al. Functional morphology of the blood-brain barrier in health and disease[J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 135(3): 311-336.
- [3] Terstappen GC, Meyer AH, Bell RD, et al. Strategies for delivering therapeutics across the blood-brain barrier[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(5): 362-383.

- [4] Furtado D, Björnmalin M, Ayton S, *et al.* Overcoming the blood-brain barrier: the role of nanomaterials in treating neurological diseases[J]. *Adv Mater*, 2018, **30**(46): e1801362.
- [5] Ding SC, Khan AI, Cai XL, *et al.* Overcoming blood-brain barrier transport: advances in nanoparticle-based drug delivery strategies[J]. *Mater Today*, 2020, **37**: 112-125.
- [6] Zhou YT, Zhu FY, Liu Y, *et al.* Blood-brain barrier-penetrating siRNA nanomedicine for Alzheimer's disease therapy[J]. *Sci Adv*, 2020, **6**(41): eabc7031.
- [7] Jiang XY, Andjelkovic AV, Zhu L, *et al.* Blood-brain barrier dysfunction and recovery after ischemic stroke[J]. *Prog Neurobiol*, 2018, **163/164**: 144-171.
- [8] Brown LS, Foster CG, Courtney JM, *et al.* Pericytes and neurovascular function in the healthy and diseased brain[J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, **13**: 282.
- [9] Sweeney MD, Ayyadurai S, Zlokovic BV. Pericytes of the neurovascular unit: key functions and signaling pathways[J]. *Nat Neurosci*, 2016, **19**(6): 771-783.
- [10] Heithoff BP, George KK, Phares AN, *et al.* Astrocytes are necessary for blood-brain barrier maintenance in the adult mouse brain[J]. *Glia*, 2021, **69**(2): 436-472.
- [11] Agrawal M, Saraf S, Saraf S, *et al.* Recent strategies and advances in the fabrication of nano lipid carriers and their application towards brain targeting[J]. *J Control Release*, 2020, **321**: 372-415.
- [12] Cheng JM, Li JX, Duan XP. Applications of ferritin-based delivery system in biomedical field[J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2024, **55**(4): 530-537.
- [13] Huang QQ, Jiang CQ, Xia X, *et al.* Pathological BBB crossing melanin-like nanoparticles as metal-ion chelators and neuroinflammation regulators against Alzheimer's disease[J]. *Research*, 2023, **6**: 0180.
- [14] Luo Q, Lin YX, Yang PP, *et al.* A self-destructive nanosweeper that captures and clears amyloid β -peptides[J]. *Nat Commun*, 2018, **9**(1): 1802.
- [15] Song YH, De R, Lee KT. Emerging strategies to fabricate polymeric nanocarriers for enhanced drug delivery across blood-brain barrier: an overview[J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2023, **320**: 103008.
- [16] Kisler K, Nelson AR, Montagne A, *et al.* Cerebral blood flow regulation and neurovascular dysfunction in Alzheimer disease[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2017, **18**(7): 419-434.
- [17] Longden TA, Dabertrand F, Koide M, *et al.* Capillary K^+ -sensing initiates retrograde hyperpolarization to increase local cerebral blood flow[J]. *Nat Neurosci*, 2017, **20**(5): 717-726.
- [18] The intersection of bottom-up synthetic cell engineering and nanobiotechnology[J]. *Nat Nanotechnol*, 2024, **19**(2): 131.
- [19] Kahana M, Weizman A, Gabay M, *et al.* Liposome-based targeting of dopamine to the brain: a novel approach for the treatment of Parkinson's disease[J]. *Mol Psychiatry*, 2021, **26**(6): 2626-2632.
- [20] Sela M, Poley M, Mora-Raimundo P, *et al.* Brain-targeted liposomes loaded with monoclonal antibodies reduce alpha-synuclein aggregation and improve behavioral symptoms in Parkinson's disease[J]. *Adv Mater*, 2023, **35**(51): e2304654.
- [21] Ma FH, Yang L, Sun ZR, *et al.* Neurotransmitter-derived lipids (NT-lipids) for enhanced brain delivery through intravenous injection[J]. *Sci Adv*, 2020, **6**(30): eabb4429.
- [22] Rehman M, Madni A, Shi D, *et al.* Enhanced blood brain barrier permeability and glioblastoma cell targeting via thermoresponsive lipid nanoparticles[J]. *Nanoscale*, 2017, **9**(40): 15434-15440.
- [23] Barbara R, Belletti D, Pederzoli F, *et al.* Novel curcumin loaded nanoparticles engineered for blood-brain barrier crossing and able to disrupt A β aggregates[J]. *Int J Pharm*, 2017, **526**(1/2): 413-424.
- [24] Dhar D, Ghosh S, Das S, *et al.* A review of recent advances in magnetic nanoparticle-based theranostics of glioblastoma[J]. *Nanomed-Nanotechnol Biol Med*, 2022, **17**(2): 107-132.
- [25] He XQ, Xie J, Zhang J, *et al.* Acid-responsive dual-targeted nanoparticles encapsulated aspirin rescue the immune activation and phenotype in autism spectrum disorder[J]. *Adv Sci*, 2022, **9**(14): e2104286.
- [26] Ban JM, Li SD, Zhan Q, *et al.* PMPC modified PAMAM dendrimer enhances brain tumor-targeted drug delivery[J]. *Macromol Biosci*, 2021, **21**(4): e2000392.
- [27] Yin Y, Wang J, Yang M, *et al.* Penetration of the blood-brain barrier and the anti-tumour effect of a novel PLGA-lysoGM1/DOX micelle drug delivery system[J]. *Nanoscale*, 2020, **12**(5): 2946-2960.
- [28] Li YC, Xie MM, Jones JB, *et al.* Targeted delivery of DNA topoisomerase inhibitor SN38 to intracranial tumors of glioblastoma using sub-5 ultrafine iron oxide nanoparticles[J]. *Adv Health Mater*, 2022, **11**(14): e2102816.
- [29] Cai J, Dao P, Chen HX, *et al.* Ultrasmall superparamagnetic iron oxide nanoparticles-bound NIR dyes: novel theranostic agents for Alzheimer's disease[J]. *Dyes Pigm*, 2020, **173**: 107968.
- [30] Chung YJ, Lee BI, Park CB. Multifunctional carbon dots as a therapeutic nanoagent for modulating Cu(II)-mediated β -amyloid aggregation[J]. *Nanoscale*, 2019, **11**(13): 6297-6306.
- [31] Ahlawat J, Guillama Barroso G, Masoudi Asil S, *et al.* Nanocarriers as potential drug delivery candidates for overcoming the blood-brain barrier: challenges and possibilities[J]. *ACS Omega*, 2020, **5**(22): 12583-12595.
- [32] Li XQ, Vemireddy V, Cai Q, *et al.* Reversibly modulating the blood-brain barrier by laser stimulation of molecular-targeted nanoparticles[J]. *Nano Lett*, 2021, **21**(22): 9805-9815.

- [33] Dong CY, Huang QX, Cheng H, *et al.* *Neisseria meningitidis* opca protein/MnO₂ hybrid nanoparticles for overcoming the blood-brain barrier to treat glioblastoma[J]. *Adv Mater*, 2022, **34**(12): e2109213.
- [34] Gurudevan S, Kanwar RK, Veedu RN, *et al.* Targeted multimodal liposomes for nano-delivery and imaging: an avenger for drug resistance and cancer[J]. *Curr Gene Ther*, 2013, **13**(5): 322-334.
- [35] Gu WC, Luozhong SJ, Cai SM, *et al.* Extracellular vesicles incorporating retrovirus-like capsids for the enhanced packaging and systemic delivery of mRNA into neurons[J]. *Nat Biomed Eng*, 2024, **8**(4): 415-426.
- [36] Khan N, Shah FA, Rana I, *et al.* Nanostructured lipid carriers-mediated brain delivery of carbamazepine for improved *in vivo* anticonvulsant and anxiolytic activity[J]. *Int J Pharm*, 2020, **577**: 119033.
- [37] Mojarad-Jabali S, Farshbaf M, Walker PR, *et al.* An update on actively targeted liposomes in advanced drug delivery to glioma[J]. *Int J Pharm*, 2021, **602**: 120645.
- [38] Kong DH, Hong WY, Yu M, *et al.* Multifunctional targeting liposomes of epirubicin plus resveratrol improved therapeutic effect on brain gliomas[J]. *Int J Nanomedicine*, 2022, **17**: 1087-1110.
- [39] Qu MK, Lin Q, He SS, *et al.* A brain targeting functionalized liposomes of the dopamine derivative *N*-3,4-bis(pivaloyloxy)-dopamine for treatment of Parkinson's disease[J]. *J Control Release*, 2018, **277**: 173-182.
- [40] Hald Albertsen C, Kulkarni JA, Witzigmann D, *et al.* The role of lipid components in lipid nanoparticles for vaccines and gene therapy[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, **188**: 114416.
- [41] Sun D, Lu ZR. Structure and function of cationic and ionizable lipids for nucleic acid delivery[J]. *Pharm Res*, 2023, **40**(1): 27-46.
- [42] Khare P, Edgecomb SX, Hamadani CM, *et al.* Lipid nanoparticle-mediated drug delivery to the brain[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2023, **197**: 114861.
- [43] Liu SH, Liu J, Li HS, *et al.* An optimized ionizable cationic lipid for brain tumor-targeted siRNA delivery and glioblastoma immunotherapy[J]. *Biomaterials*, 2022, **287**: 121645.
- [44] Khan AR, Yang XY, Fu MF, *et al.* Recent progress of drug nanoformulations targeting to brain[J]. *J Control Release*, 2018, **291**: 37-64.
- [45] Zhou YQ, Peng ZL, Seven ES, *et al.* Crossing the blood-brain barrier with nanoparticles[J]. *J Control Release*, 2018, **270**: 290-303.
- [46] Jose S, Juna BC, Cinu TA, *et al.* Carboplatin loaded Surface modified PLGA nanoparticles: Optimization, characterization, and *in vivo* brain targeting studies[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2016, **142**: 307-314.
- [47] Koffie RM, Farrar CT, Saidi LJ, *et al.* Nanoparticles enhance brain delivery of blood-brain barrier-impermeable probes for *in vivo* optical and magnetic resonance imaging[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, **108**(46): 18837-18842.
- [48] Li W, Qiu JH, Li XL, *et al.* BBB pathophysiology-independent delivery of siRNA in traumatic brain injury[J]. *Sci Adv*, 2021, **7**(1): eabd6889.
- [49] Israel LL, Galstyan A, Holler E, *et al.* Magnetic iron oxide nanoparticles for imaging, targeting and treatment of primary and metastatic tumors of the brain[J]. *J Control Release*, 2020, **320**: 45-62.
- [50] Qiao RR, Jia QJ, Hüwel S, *et al.* Receptor-mediated delivery of magnetic nanoparticles across the blood-brain barrier[J]. *ACS Nano*, 2012, **6**(4): 3304-3310.
- [51] Liu H, Zhang J, Chen X, *et al.* Application of iron oxide nanoparticles in glioma imaging and therapy: from bench to bedside[J]. *Nanoscale*, 2016, **8**(15): 7808-7826.
- [52] Shen C, Wang XX, Zheng ZX, *et al.* Doxorubicin and indocyanine green loaded superparamagnetic iron oxide nanoparticles with PEGylated phospholipid coating for magnetic resonance with fluorescence imaging and chemotherapy of glioma[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, **14**: 101-117.
- [53] Peng YM, Zhan MS, Karpus A, *et al.* Brain delivery of biomimetic phosphorus dendrimer/antibody nano complexes for enhanced glioma immunotherapy via immune modulation of T cells and natural killer cells[J]. *ACS Nano*, 2024, **18**(14): 10142-10155.
- [54] Wakaskar RR. General overview of lipid-polymer hybrid nanoparticles, dendrimers, micelles, liposomes, spongosomes and cubosomes[J]. *J Drug Target*, 2018, **26**(4): 311-318.
- [55] Teng YM, Jin HQ, Nan D, *et al.* *In vivo* evaluation of urokinase-loaded hollow nanogels for sonothrombolysis on suture embolization-induced acute ischemic stroke rat model[J]. *Bioact Mater*, 2017, **3**(1): 102-109.
- [56] Hou K, Zhao J, Wang H, *et al.* Chiral gold nanoparticles enantioselectively rescue memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Nat Commun*, 2020, **11**(1): 4790.
- [57] Abila KK, Mehanna MM. The battle of lipid-based nanocarriers against blood-brain barrier: a critical review[J]. *J Drug Target*, 2023, **31**(8): 832-857.
- [58] Mu Y, Zhao HM, Liu HC, *et al.* Advances in drug development for Alzheimer's disease [J/OL]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报). [2024-08-25]. <https://link.cnki.net/urlid/32.1157.R.20240528.1404.006>.
- [59] Zha S, Liu HT, Li HD, *et al.* Functionalized nanomaterials capable of crossing the blood-brain barrier[J]. *ACS Nano*, 2024, **18**(3): 1820-1845.
- [60] Farfara D, Sooliman M, Avrahami L, *et al.* Physiological ex-

- pression of mutated TAU impaired astrocyte activity and exacerbates β -amyloid pathology in 5xFAD mice[J]. *J Neuroinflammation*, 2023, **20**(1): 174.
- [61] Martins PAT, Alsaiani S, Julfakyan K, *et al.* Self-assembled lipoprotein based gold nanoparticles for detection and photothermal disaggregation of β -amyloid aggregates[J]. *Chem Commun*, 2017, **53**(13): 2102-2105.
- [62] Liu YL, Ai KL, Ji XY, *et al.* Comprehensive insights into the multi-antioxidative mechanisms of melanin nanoparticles and their application to protect brain from injury in ischemic stroke[J]. *J Am Chem Soc*, 2017, **139**(2): 856-862.
- [63] Nitzsche F, Müller C, Lukomska B, *et al.* Concise review: MSC adhesion cascade-insights into homing and transendothelial migration[J]. *Stem Cells*, 2017, **35**(6): 1446-1460.
- [64] Jin Y, Tang ZY, Shang S, *et al.* A nanodisc-paved biobridge facilitates stem cell membrane fusogenicity for intracerebral shuttling and bystander effects[J]. *Adv Mater*, 2023, **35**(40): e2302367.
- [65] Cheng GW, Liu YJ, Ma R, *et al.* Anti-parkinsonian therapy: strategies for crossing the blood-brain barrier and nano-biological effects of nanomaterials[J]. *Nanomicro Lett*, 2022, **14**(1): 105.
- [66] de Rus Jacquet A, Alpaugh M, Denis HL, *et al.* The contribution of inflammatory astrocytes to BBB impairments in a brain-chip model of Parkinson's disease[J]. *Nat Commun*, 2023, **14**(1): 3651.
- [67] Paul G, Elabi OF. Microvascular changes in Parkinson's disease- focus on the neurovascular unit[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, **14**: 853372.
- [68] da Rocha Lindner G, Bonfanti Santos D, Colle D, *et al.* Improved neuroprotective effects of resveratrol-loaded polysorbate 80-coated poly(lactide) nanoparticles in MPTP-induced Parkinsonism[J]. *Nanomed-Nanotechnol Biol Med*, 2015, **10**(7): 1127-1138.
- [69] Kumar A, Chaudhary RK, Singh R, *et al.* Nanotheranostic applications for detection and targeting neurodegenerative diseases[J]. *Front Neurosci*, 2020, **14**: 305.
- [70] Huang FY, Chen WJ, Lee WY, *et al.* *In vitro* and *in vivo* evaluation of lactoferrin-conjugated liposomes as a novel carrier to improve the brain delivery[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, **14**(2): 2862-2874.
- [71] Katila N, Duwa R, Bhurtel S, *et al.* Enhancement of blood-brain barrier penetration and the neuroprotective effect of resveratrol[J]. *J Control Release*, 2022, **346**: 1-19.
- [72] El-Agnaf O, Overk C, Rockenstein E, *et al.* Differential effects of immunotherapy with antibodies targeting α -synuclein oligomers and fibrils in a transgenic model of synucleinopathy[J]. *Neurobiol Dis*, 2017, **104**: 85-96.
- [73] Yu YJ, Zhang Y, Kenrick M, *et al.* Boosting brain uptake of a therapeutic antibody by reducing its affinity for a transcytosis target[J]. *Sci Transl Med*, 2011, **3**(84): 84ra44.
- [74] Sim HW, Morgan ER, Mason WP. Contemporary management of high-grade gliomas[J]. *CNS Oncol*, 2018, **7**(1): 51-65.
- [75] Sarkaria JN, Hu LS, Parney IF, *et al.* Is the blood-brain barrier really disrupted in all glioblastomas? A critical assessment of existing clinical data[J]. *Neuro Oncol*, 2018, **20**(2): 184-191.
- [76] Arvanitis CD, Ferraro GB, Jain RK. The blood-brain barrier and blood-tumour barrier in brain tumours and metastases[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, **20**(1): 26-41.
- [77] Dubois LG, Campanati L, Righy C, *et al.* Gliomas and the vascular fragility of the blood brain barrier[J]. *Front Cell Neurosci*, 2014, **8**: 418.
- [78] van Tellingen O, Yetkin-Arik B, de Gooijer MC, *et al.* Overcoming the blood-brain tumor barrier for effective glioblastoma treatment[J]. *Drug Resist Updat*, 2015, **19**: 1-12.
- [79] Ma XT, Aravind A, Pfister BJ, *et al.* Animal models of traumatic brain injury and assessment of injury severity[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, **56**(8): 5332-5345.
- [80] Wang JJ, Ni QK, Wang YF, *et al.* Nanoscale drug delivery systems for controllable drug behaviors by multi-stage barrier penetration[J]. *J Control Release*, 2021, **331**: 282-295.



[专家介绍] 吴正红, 男, 中国药科大学教授, 博士生导师, 现任药剂系党支部书记, 药剂系副主任; 兼世界中医药学会联合会儿童医药健康产品产业分会常务理事, 中国颗粒学会生物颗粒专业委员会委员, 江苏省药学会药剂专业委员会委员。担任《中国医药科学》《医学综述》以及 *Journal of Nanomedicine*, *British Journal of Medicine and Medical Research*, *World Journal of Drug Delivery* 等多本中外期刊编委。国家“重大新药创制”科技重大专项评审专家; 国家自然科学基金和教育部奖励网评专家; 中国(南京)知识产权保护中心技术专家库专家。曾任中国药科大学药学实验中心副主任; 新疆医科大学药学院副院长(援疆); 泰兴市市长助理(挂职)。主编专著、教材等 12 部, 主持和参加国家级科研项目 13 项、省部级 5 项, 发表科研论文 120 余篇, 授权专利 13 项。



[专家介绍] 张华清, 女, 副研究员, 药剂学硕士生导师。主持国家自然科学基金青年基金项目, 江苏省自然科学基金青年基金项目, 中国药科大学基本科研业务费(自然科学)团队项目, 中国博士后站前特别资助、面上项目, 江苏省博士后日常资助和科研资助等 9 项科研项目, 指导省级大学生创新创业项目 1 项。以第一作者(含共一)和通信作者(含共通)在 *PNAS*, *Adv Mater*, *Nano Lett*, *Adv Sci*, *Nano-Micro Lett*, *Biomaterials* 和 *J Control Release* 等期刊发表 SCI 论文 14 篇, 授权国内发明专利 4 项, 申请 PCT 国际专利 1 项。荣获美国药化学家协会 Travel Award(2018), 最佳摘要奖(2018、2019), 百特中国优秀青年研究者一等奖(2020), 卡乐康奖教金(2021), 江苏省优秀本科论文/团队指导教师(2022、2023)等多项荣誉, 参与《药物制剂工程学》等省级研究生精品课程编写。

· 校园信息 ·

工学院袁振伟副教授团队在工科顶尖期刊 *Advanced Functional Materials* 上发表光学诊疗研究系列论文

近日, 工学院袁振伟副教授(本刊青年编委)团队联合香港中文大学唐本忠院士、北京工业大学宋峰岩博士, 共同设计开发了一种双光子激发的无重原子光敏剂 PNF。PNF 可作为 I 型光敏剂来克服光动力治疗(PDT)在治疗缺氧肿瘤方面的局限性并具有深层组织穿透能力。光敏剂 PNF 表现出独特的聚集诱导发射特性, 在 808 nm 激光照射下可通过 I 型光化学过程产生 $O_2^{\cdot -}$ 和 $OH^{\cdot}$ 。PNF 诱导的双光子激活 PDT 破坏了细胞氧化还原稳态, 并增加了脂质过氧化水平, 导致细胞凋亡以及铁死亡。体外和体内实验证明了这种协同治疗策略在抑制缺氧癌细胞和肿瘤生长方面的有效性。相关研究成果发表于 *Advanced Functional Materials* (IF = 18.5) 上。工学院博士研究生刘季为论文第一作者, 袁振伟副教授为论文通信作者, 中国药科大学为第一通信单位。

同期, 袁振伟副教授团队联合厦门大学郑锦荣研究员, 通过对近红外二区光热剂 IR 26 进行结构修饰, 合成了具有 D-A-D 结构的新型近红外二区染料(IRC), 并提高其光学性能。在 IRC 的特殊光热特性的基础上, 加入了天然的伤口愈合化合物姜黄素, 最后利用相变材料(PCM)脂质体进行包封。在使用 980 nm 激光作用下, Cur-IRC@PCM NPs 通过 IRC 诱导光热效应, 允许 PCM 脂质体达到其相变温度并随后释放负载的药物(姜黄素), 协同 PTT 产生抗菌和促愈合作用。该策略通过实现光热治疗(PTT)联合抗菌药物杀灭细菌的序贯治疗效果, 成功治疗了 MRSA 感染的糖尿病伤口。相关研究成果发表在工科顶尖期刊 *Advanced Functional Materials* 上。工学院博士研究生刘季为论文第一作者, 袁振伟副教授为论文通信作者, 中国药科大学为第一通信单位。

上述研究工作得到了国家重点研发计划、国家自然科学基金、中央高校基本科研业务费专项资金等项目资助。

原文链接: <https://doi.org/10.1002/adfm.202410202>

原文链接: <https://doi.org/10.1002/adfm.202411986>

(工学院)